

茶碱缓释片联合噻托溴铵干粉治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床研究

黄爱霞¹, 郑则广²

1. 上海市奉贤区中心医院 呼吸科, 上海 201406

2. 广州医科大学第一附属医院 广州呼吸疾病研究所, 广东 广州 510120

摘要: **目的** 探讨茶碱缓释片联合噻托溴铵干粉治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的临床疗效, 并分析其对患者肺功能和气道重塑的影响。 **方法** 选择 2013 年 4 月—10 月稳定期 COPD 患者 90 例, 随机分为对照组 (43 例) 和治疗组 (47 例)。对照组口服茶碱缓释片 0.1 g/次, 每 12 小时 1 次。治疗组在对照组治疗基础上应用噻托溴铵, 1 粒/次, 1 次/d。两组均连续治疗 2 个月。治疗结束后, 评估患者治疗前后 1 秒钟用力呼气量 (FEV₁)、FEV₁ 占预计值的百分比 (FEV₁%Pred)、FEV₁/用力肺活量 (FVC), 采用呼吸疾病问卷 (SGRQ) 进行生活质量评估; 应用 6 min 步行距离 (6MWD) 观察两组患者运动耐力的变化情况。检测治疗前后两组患者痰液中基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和白介素-8 (IL-8) 的水平变化。 **结果** 治疗后两组 FEV₁、FEV₁%Pred、FEV₁/FVC 均高于同组治疗前, 经统计学分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 FEV₁、FEV₁%Pred、FEV₁/FVC 均高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 6MWD 高于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 6MWD 明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组 SGRQ 评分、MMP-9、IL-8 均低于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 SGRQ 评分、MMP-9、IL-8 显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 茶碱缓释片联合噻托溴铵干粉对稳定期 COPD 具有显著的治疗效果, 能够改善患者肺功能和气道重塑, 值得临床推广应用。

关键词: 茶碱缓释片; 噻托溴铵干粉; 慢性阻塞性肺疾病; 肺功能**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)06-0623-04**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.010

Clinical study of Theophylline Sustained-release Tablets combined with tiotropium in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease

HUANG Ai-xia¹, ZHENG Ze-guang²

1. Department of Respiration, Central Hospital of Shanghai Fengxian District, Shanghai 201406, China

2. Guangzhou Institute of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Theophylline Sustained-release Tablet combined with tiotropium in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to analyze its effects on pulmonary function and airway remodeling. **Methods** Stable COPD patients (90 cases) were selected from April to October 2013 for the study, which were divided into control (43 cases) and treatment (47 cases) groups. The patients in the control group were administered with Theophylline Sustained-release Tablets, 0.1 g/time, once every 12 h; The patients in the treatment group were administered with tiotropium on the basis of the control group, 1 grain/time, once daily. The patients in the two groups were treated for 2 months. After the treatment, forced expiratory volume in one second (FEV₁), FEV₁ percentage of expected value (FEV₁%Pred), and FEV₁/forced vital capacity (FVC) were evaluated before and after the treatment of the patients in the two groups. Respiratory questionnaire (SGRQ) was adopted to assess the quality of life, and 6 min walking distance (6MWD) was applied to the observation on the changes of exercise endurance of the patients in the two groups. The levels of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) and interleukin-8 (IL-8) in sputum were detected before and after the treatment. **Results** After the treatment, FEV₁, FEV₁%Pred, and FEV₁/FVC of the patients in the two groups were higher than those before treatment, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). After the treatment, FEV₁, FEV₁%Pred, and FEV₁/FVC of the patients in the treatment group were higher than those of the patients in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant.

收稿日期: 2014-04-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30971317)

作者简介: 黄爱霞 (1975—), 女, 研究方向为慢性气道炎症性疾病的治疗。Tel: 13816502760 E-mail: huangaixia115@126.com

($P < 0.05$). After the treatment, 6MWD of the patients in the two groups was higher than that before the treatment, and that of the patients in the treatment group was higher than that of the patients in the control group with the significant difference ($P < 0.05$). After the treatment, SGRQ, MMP-9, IL-8 of the patients in the two groups were decreased more than those before the treatment, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). After the treatment, SGRQ, MMP-9, IL-8 of the patients in the treatment group dropped off more sharply than those of the patients in the control group, and the difference of the patients between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** There is significant effect of Theophylline Sustained-release Tablets combined with tiotropium in the treatment of stable COPD, which could improve the pulmonary function and airway remodeling in patients. Theophylline Sustained-release Tablets combined with tiotropium is worthy of clinical popularization and application.

Key words: Theophylline Sustained-release Tablets; tiotropium; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重危害人们健康的肺部炎症性疾病, 以呼吸道不完全可逆性气流受限为特征, 引起患者呼吸困难, 并伴有全身多系统损害, 使患者的运动耐量降低更加明显。近年来, COPD 患病率与病死率均呈上升趋势, 严重影响了患者的生活质量。稳定期 COPD 治疗的重要目标是减轻患者的呼吸困难症状、降低气道重塑、改善其运动耐量。

抗胆碱药可降低患者气道胆碱能神经张力, 达到缓解 COPD 症状的目的。噻托溴铵是一种新型干粉吸入制剂, 具有较强的抗胆碱作用, 能够抑制支气管黏液分泌, 并可降低迷走神经张力使气道构型趋于正常, 减轻气流受限, 肺泡有效通气量提高, 使患者的肺通气和换气功能明显改善^[1-2]。上海市奉贤区中心医院采用茶碱缓释片联合噻托溴铵干粉治疗稳定期 COPD 取得较好的临床疗效, 并分析其对患者肺功能和气道重塑的影响, 为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择上海市奉贤区中心医院 2013 年 4 月—10 月收治的 II~III 级稳定期 COPD 患者 90 例, 入选病例均符合稳定期 COPD 的诊断标准^[3], 且入选前 2 周内未使用抗胆碱类或糖皮质激素类药物。男 46 例, 女 44 例, 年龄 31~78 岁, 平均年龄 (58.64 ± 5.31) 岁。所有患者治疗前均签署知情同意书。

排除病例: 入选前 2 周内有上呼吸道感染; 重度 COPD、支气管哮喘、活动性肺结核等疾病; 严重心、肝、肾、造血系统、神经系统疾病、精神病患者; 高血压、糖尿病、甲亢等全身性慢性疾病未控制者; 对噻托溴铵、阿托品、阿托品衍生物等过敏者; 孕妇或哺乳期妇女。

1.2 药物

茶碱缓释片由瑞阳制药有限公司生产, 规格 0.1

g/片, 产品批号 20121018; 沙丁胺醇喷雾剂由上海信谊药厂有限公司生产, 规格 14 g/瓶, 产品批号 20120923; 噻托溴铵粉吸入剂由德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG 生产, 规格 18 μ g/粒, 产品批号 20120811。

1.3 分组和治疗方法

所有患者根据随机分为对照组 (43 例) 和治疗组 (47 例), 对照组男 23 例, 女 20 例, 平均年龄 (58.71 ± 5.44) 岁。治疗组男 23 例, 女 24 例, 平均年龄 (58.50 ± 5.16) 岁。两组在性别组成、年龄、病程、疾病严重程度等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者在治疗期间均戒烟限酒, 并给予吸氧、化痰等常规治疗。对照组口服茶碱缓释片 0.1 g/次, 每 12 小时 1 次; 症状不能控制者给予沙丁胺醇喷雾剂 100 μ g/喷, 按需使用。治疗组患者在对照组治疗的基础上, 每日 8:00—9:00 时吸入噻托溴铵粉, 放入单剂量 HandiHaler TM 干粉吸入器刺破后吸入, 1 粒/次, 1 次/粒。所有患者均连续治疗 2 个月^[4-5], 并随访 6 个月。

1.4 观察指标

主要观察指标为肺功能测定, 包括一秒钟用力呼气量 (FEV_1)、 FEV_1 占预计值的百分比 ($FEV_1\%$ Pred)、 FEV_1 /用力肺活量 (FVC)。

采用圣乔治呼吸疾病问卷 (SGRQ) 对患者治疗前后的生活质量进行评估; 应用 6 min 步行距离 (6MWD) 观察两组患者运动耐力的变化情况^[6-7]。

治疗前后患者以 4%~5% 氯化钠溶液雾化吸入诱导痰液, 采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测痰液上清液中基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 和白介素 8 (interleukin 8, IL-8) 的水平变化。MMP-9 和 IL-8 试剂盒均由上海研域生物科技有限公司提供, 产品批号 20121120、20121008, 均严格参考试剂盒说明书进行操作。

1.5 不良反应

严密观察两组患者在治疗过程中有无咽部不适、口干、便秘等不良反应发生。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示并采用 t 检验, 计数资料比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肺功能比较

两组患者治疗前 FEV₁、FEV₁%Pred、FEV₁/FVC 等肺功能指标比较差异均无统计学意义, 治疗后两组 FEV₁、FEV₁%Pred、FEV₁/FVC 均高于同组治疗前, 经统计学分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 FEV₁、FEV₁%Pred、FEV₁/FVC 均

高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 6MWD、SGRQ 评分、MMP-9、IL-8 比较

治疗前两组患者 6MWD、SGRQ 评分、MMP-9、IL-8 比较差异均无统计学意义; 治疗后两组 6MWD 高于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 6MWD 明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组 SGRQ 评分、MMP-9、IL-8 均低于同组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 SGRQ 评分、MMP-9、IL-8 显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on pulmonary function between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV ₁ /FVC/%		FEV ₁ /L		FEV ₁ %Pred /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	51.97 ± 3.14	56.04 ± 3.11*	1.18 ± 0.67	1.51 ± 0.48*	52.92 ± 4.18	56.16 ± 4.22*
治疗	47	52.06 ± 3.28	59.87 ± 3.15*▲	1.11 ± 0.71	1.86 ± 0.50*▲	53.01 ± 3.76	62.88 ± 5.37*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者治疗前后 6MWD、SGRQ 评分、MMP-9、IL-8 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on 6MWD, SGRQ scores, MMP-9, and IL-8 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	6MWD/m	SGRQ 评分/分	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	IL-8/(ng·mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	260.31 ± 16.28	61.08 ± 7.28	711.36 ± 16.28	8.21 ± 1.47
		治疗后	301.62 ± 21.43*	55.72 ± 4.63*	524.60 ± 18.29*	7.40 ± 0.94*
治疗	47	治疗前	261.27 ± 17.56	60.77 ± 6.42	720.48 ± 17.56	8.19 ± 1.34
		治疗后	343.21 ± 30.25*▲	51.02 ± 3.71*▲	418.37 ± 16.07*▲	6.15 ± 0.53*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组患者不良反应和随访比较

治疗组出现咽部不适 2 例, 口干 3 例, 对照组出现便秘 1 例。随访 6 个月期间, 对照组加重 6 例, 再次入院 4 例, 治疗组加重 3 例, 再次入院 1 例。

3 讨论

COPD 是一种慢性全身性的炎症性疾病, 是由气道和肺实质慢性炎症所致的进行性不完全可逆气流受限的综合征, 表现为咳嗽、咳痰、气短、喘息等。发展到后期会产生低氧血症和高碳酸症, 可导致肺源性心脏病。气道的不断刺激、损伤和修复过程最终可导致气道重塑。气道重塑是指患者在长期气道慢性炎症性病变过程中, 气道壁结构破坏和肺实质的慢性炎症及间质增生, 最终引起管腔变小狭窄, 造成肺气肿

导致患者气流阻力增加, 其主要原因是细胞外基质的降解和沉积失衡, 表现为细胞外基质过度沉积, 平滑肌增生, 管腔狭窄纤维化, 由此而诱发 COPD 患者气道不可逆狭窄和气道持续高反应性。

噻托溴铵干粉吸入剂作为一种长效抗胆碱能药物, 具有较强的抗胆碱作用, 治疗效果显著且临床应用方便。美国胸科协会/欧洲呼吸学会指南和 COPD 全球防治倡议均推荐噻托溴铵是长效支气管治疗的首选药物之一^[7-8]。

目前, 肺功能检查是判断 COPD 改变的重要指标之一, COPD 患者的气道及肺泡壁受到破坏, 导致肺的顺应性和弹性回缩力下降, 肺残气量增加, 引起 FEV₁ 和 FVC 下降。抗胆碱能药物对 COPD 的

治疗作用日益受到重视,噻托溴铵作为目前长效、高选择性 M3 受体阻滞剂,通过竞争性地结合内源性乙酰胆碱 M3 受体而发挥作用。患者长期规律吸入噻托溴铵能显著改善肺通气功能,并能缓解过度充气和呼吸困难等症状,减缓 COPD 的进展,提高患者的运动耐量^[9-10]。另外,噻托溴铵作为新一代长效抗胆碱药物,其半衰期更长,作用于支气管扩张的效果更好,能更长久地维持作用^[11-12]。茶碱缓释片作为一种嘌呤受体阻滞剂,对呼吸道平滑肌有直接松弛作用,可以增强膈肌收缩力,尤其在膈肌收缩无力时作用更加明显,有益于改善呼吸功能^[13-14]。

MMPs 家族成员具有相似的结构,其蛋白水解酶活性主要依赖于锌离子和钙离子等作为辅助因子,同时能够降解细胞外基质。COPD 患者气道重塑的一个重要因素就是蛋白酶-抗蛋白酶平衡失调。MMP-9 是 MMPs 家族的成员之一,有研究表明 MMP-9 在正常组织中表达极少,炎症因子、生长因子等能提高 MMP-9 的水平,从而引起细胞外基质降解和气道重塑,在 COPD 患者的气道重塑中发挥重要作用。IL-8 主要在单核巨噬细胞产生,其受体主要分布在中性粒细胞,对中性粒细胞有很强的趋化作用,COPD 患者肺内中性粒细胞明显增多,因而进一步激活炎症细胞大量释放 IL-8 等炎症介质,促进了中性粒细胞的炎症反应,从而加速了肺的结构和功能的破坏^[15-16]。治疗后治疗组 MMP-9 和 IL-8 水平均低于对照组,结果证实茶碱缓释片联合噻托溴铵干粉能更有效地降低 MMP-9 和 IL-8 水平,降低炎症细胞向气道局部的浸润,减轻气道受损,从而改善气道重塑,减慢肺功能的恶化^[17-18]。

综上所述,茶碱缓释片联合噻托溴铵干粉对稳定期 COPD 具有显著的治疗效果,能够改善患者肺功能和气道重塑,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 郭伟洪,夏秀琼,袁小玲,等.沙美特罗替卡松联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J].检验医学与临床,2011,8(2):223-224.
- [2] 陈春燕,张时清,张浩.噻托溴铵吸入治疗 AECOPD 的临床观察[J].临床肺科杂志,2012,28(10):2190-2191.
- [3] Rabe K F, Fabbri L M, Israel E, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(1): 44-53.
- [4] 秦茵茵,吴国锋,黎锐发,等.吸入噻托溴铵对老年慢性阻塞性肺病患者肺功能与气道炎症的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(2):249-251.
- [5] 迟玉敏,孙宝华.吸入剂治疗在慢性阻塞性肺疾病稳定期患者中的应用现状[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(3):309-312.
- [6] 柳涛,蔡柏蔷.一种新型的生活质量评估问卷:慢性阻塞性肺疾病评估测试[J].中国医学科学院学报,2010,32(2):234-238.
- [7] 米翔.噻托溴铵粉吸入剂对稳定期 COPD 患者运动耐量及肺功能的疗效[J].临床肺科杂志,2012,17(7):62-63.
- [8] 朱例例,刘磊,李玉梅,等.吸入 M3 受体拮抗剂对稳定期 COPD 肺功能的影响[J].现代生物医学进展,2011,11(3):505-507.
- [9] Jenkins C R. Tiotropium and the risk of death in COPD [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5): 482-483.
- [10] 崔永慧,魏彩虹,仰柯,等.联合吸入噻托溴铵及舒利迭对 COPD 患者肺过度充气及运动耐量的影响[J].中国临床研究,2012,25(2):129-131.
- [11] Koblížek V. The position of tiotropium in new treatment guidelines for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Vnitr Lek*, 2013, 59(12): 1073-1080.
- [12] 张永辉,熊建琼,唐红鹰,等.噻托溴铵治疗老年稳定期 COPD 临床观察[J].现代生物医学进展,2012,12(5):889-891.
- [13] 饶理强,蔡博,肖坚怀.噻托溴铵治疗中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效观察[J].实用医学杂志,2012,28(10):1713-1714.
- [14] 许全平,赵鑫梅.噻托溴铵治疗 COPD 疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(12):2198-2199.
- [15] 肖永营,宋勇,吴红明,等.噻托溴铵吸入剂治疗稳定期 D 组慢性阻塞性肺疾病的疗效评价[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(2):125-128.
- [16] 冯小鹏,陈兴无.细胞因子在支气管哮喘气道重塑中作用的研究现状[J].中华肺部疾病杂志:电子版,2011,4(6):521-526.
- [17] 温振团.噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺病患者肺功能和气道炎症的影响[J].中国现代医生,2013,51(21):57-59.
- [18] 曹登瑞,乔钦增,刘敏,等.杏根青龙汤对慢性阻塞性肺病患者气道炎症及气道重塑的影响[J].临床肺科杂志,2011,16(1):43-44.